

# Formulasi *Orally Disintegrating Tablet* Atenolol- $\beta$ -siklodekstrin menggunakan *Co-process Superdisintegran Crospovidone-Sodium Starch Glycolate*

Nani Parfati, Karina Citra Rani, Nathanael Charles, Valencia Geovanny, Dewa Putu Pradnya Paramartha

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

Korespondensi: Nani Parfati

Email: nani\_parfati@staff.ubaya.ac.id

**ABSTRAK:** Atenolol- $\beta$  siklodekstrin sebagai obat anti hipertensi, merupakan rekayasa materi atenolol, yang mempunyai kelarutan kecil. Atenolol- $\beta$ -siklodekstrin diharapkan mempunyai pelarutan yang besar, sehingga bioavailabilitas meningkat, demikian juga untuk efektivitas terapinya. *Orally disintegrating tablet* adalah bentuk sediaan yang dapat diterima untuk meningkatkan disolusi dengan mempercepat waktu hancur pada media saliva. Karakter tablet yang cepat hancur dan larut dalam media yang sedikit, hal tersebut aseptabel untuk penderita geriatrik. *Co-process* superdisintegran *crospovidone-sodium starch glycolate* memiliki waktu hancur yang sangat cepat, dengan kombinasi mekanisme penetrasi air melalui kapiler dan pengembangan tablet. Tujuan penelitian ini mempercepat waktu hancur tablet dengan *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* perbandingan 1:1, 1:2, 1:3. Pembuatan *co-process* menggunakan metode *solvent evaporation*. *Co-process* yang dihasilkan kemudian digunakan dalam formulasi sediaan *orally disintegrating tablet* atenolol dengan metode cetak langsung. Hasil penelitian tablet dengan *co-process* tersebut mempunyai waktu hancur yang cepat, yaitu antara 27,24 detik hingga 60,83 detik, dan formula dengan perbandingan 1:1 yang paling cepat mempunyai waktu hancur rata-rata 27,24 detik. *Orally disintegrating tablet* dengan *co-process* menghasilkan waktu hancur yang lebih cepat 44% dibandingkan dengan campuran fisiknya.

**Kata Kunci:** *Orally disintegrating tablet*, atenolol- $\beta$ -siklodekstrin, superdisintegran

**ABSTRACT:** *Atenolol- $\beta$ -cyclodextrin as antihypertensive drugs is a material engineering approach for atenolol, which has low solubility in water. Atenolol- $\beta$ -cyclodextrin is expected to have high solubility, thus the bioavailability and effectivity of atenolol will be increased. Orally disintegrating tablet is a dosage form, which produces faster disintegration time in saliva. Consequently, the dissolution of atenolol will be increased. The character of the tablet which quickly crushed and dissolved in the small volume media, is acceptable for geriatric patients. Co-process superdisintegrants crospovidone-sodium starch glycolate produce very short disintegration time, with a combination of capillary water through penetration mechanism and swelling. The objective of this study was to accelerate the disintegration time of the orally disintegrating tablet which used co-process crospovidone-sodium starch glycolate with ratio 1:1, 1:2, and 1:3. The preparation of co-process was done by the solvent evaporation method. The mixture of crospovidone and sodium starch glycolate was dissolved in specified solvent and then the solvent was evaporated from the mixture. Co-process crospovidone-sodium starch glycolate then was incorporated into orally disintegrating tablets formulation by direct compression method. Disintegration time of the orally disintegrating tablets was between 27.24 seconds to 60.83 seconds. Orally disintegrating tablets of atenolol which using co-process crospovidone-sodium starch glycolate 1:1 showed the fastest disintegration time (27.24 seconds) among the other formulas. Disintegration time of orally disintegrating tablets of atenolol which using co-process crospovidone-sodium starch glycolate revealed 44% faster compare to the physical mixture.*

**Keywords:** *Orally disintegrating tablet, atenolol- $\beta$ -cyclodextrin, superdisintegrants*

## 1. Pendahuluan

Atenolol merupakan obat anti hipertensi dengan karakter sukar larut dalam air dan dalam peredaran bentuk sediaan tablet yang banyak digunakan [1]. Tahapan biofarmasi tablet dalam memberikan efek adalah tablet hancur, pelepasan, pelarutan kemudian absorpsi. Upaya peningkatan disolusi tablet atenolol dirancang melalui rekayasa materi atenolol- $\beta$ -siklodekstrin yang mempunyai disolusi cepat dan percepatan waktu hancur menjadi sediaan *orally disintegrating tablet* (ODT) sehingga absorpsi lebih cepat dan efek terapi lebih optimum [2, 3]. Percepatan waktu hancur tablet dengan menggunakan superdisintegran *co-process* kombinasi *crospovidone-sodium starch glycolate* melalui mekanisme kapiler pengembangan dalam perbandingan 1:1; 1:2; dan dibandingkan campuran fisis pada perbandingan yang sama [4, 5]. Tablet atenolol- $\beta$ -siklodekstrin diharapkan memenuhi persyaratan sediaan *orally disintegrating tablet*, disukai pada penderita hipertensi geriatri oleh karena tidak kesulitan menelan, dan mudah hancur di saliva [6,7]. Pembuatan superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* dilakukan menggunakan metode *solvent evaporation* sedangkan pembuatan tablet dilakukan dengan metode cetak langsung [5,8]. Tujuan penelitian ini adalah memformulasi sediaan *orally disintegrating tablet* atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan *co-process* superdisintegran 1:1 dan 1:2; yang memenuhi persyaratan dan sebagai pembanding digunakan *orally disintegrating tablet* atenolol- $\beta$ -siklodekstrin campuran fisisnya dengan komposisi formula yang sama.

## 2. Metode

### 2.1. Alat

Mesin cetak tablet (Erweka AR- 402, Germany), pengayak standard (Retsch, Germany), *moisture content balance* (Ohaus, USA), alat uji

friabilitas (Erweka, Germany), alat uji kekerasan (Monstanto hardness tester, Australia), neraca analitik (Sartorius, Germany), oven (MMM, Germany), *scanning electron microscopy* (SEM, USA), *differential scanning calorimetri* (Mettler Toledo, USA), *X-ray diffractrometry powder*, *magnetic stirrer*, desikator, *taping machine*, alat uji waktu hancur (Hanson Research, USA), alat uji disolusi (Hanson Research, USA), pH meter (Schott, Germany), *ultra pressure liquid chromatography*.

### 2.2. Bahan

Atenolol p.g (Refarmed chemicals lugono Switzerland),  $\beta$ -siklodekstrin p.g, *crospovidone* p.g (Kollidon CL, BASF South East Asia Pre-Ltd), *sodium starch glycolate* p.g (Yung Zip chemical IND. co.LTD), magnesium stearat (P.T Brataco), aspartam f.g (Ajinomoto. INC), avicel pH 102 (Microcristallin cellulose), talk p.g, manitol DC p.g (Rhoduen Freses, France), aerosil p.g (P.T Brataco), *mint flavor* f.g (KH Roberts), sodium dihidrogen fosfat p.a (E.Merck), dan disodium hidrogen fosfat p.a (E.Merck).

### 2.3. Pembuatan superdesintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate*

Superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* dibuat dengan menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan 1:1 dan 1:2 (b/b). Selanjutnya *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* dilarutkan dalam 50 ml etanol sampai larut, kedua campuran diaduk dan diuapkan sampai seluruh etanol menguap. Tahapan selanjutnya dilakukan pengeringan di oven dengan suhu 50°C dan disimpan pada desikator. Perlakuan yang sama dilakukan pada campuran fisis, dengan pembuatan dicampur secara fisis pada kedua perbandingan [4].

### 2.4. Karakterisasi superdisintegran *co-process*

Superdisintegran *co-process crospovidone-*

*sodium starch glycolate* perbandingan (1:1) dan (1:2) yang telah dibuat selanjutnya dilakukan karakterisasi menggunakan DSC, SEM dan kristalografi XRD, demikian juga untuk campuran fisisnya dengan menggunakan komposisi yang sama.

### 2.5. Formula ODT atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan *co-process* superdisintegran

Formula ODT atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan *co-process* superdisintegran yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

### 2.6. Penetapan kadar atenolol dalam orally disintegrating tablet

Penetapan kadar atenolol dalam Orally disintegrating tablet dilakukan dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi, dengan fase gerak campuran sodium-1-heptansulfonat dengan disodium phosphate anhidrat yang dilarutkan ke dalam 700 ml aqua purifikata ditambah 2 ml dibutilamin dan diatur pH nya hingga 3,0 dengan asam phosphat 0,8 M, ke dalam campuran tersebut ditambah 300 ml metanol kemudian difilter dengan membran

Tabel 1. Formula ODT atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan *co-process* superdisintegran

Nama bahan	Formula CPV:SSG (1:1)		Formula CPV:SSG (1:2)	
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
	<i>Co-process</i>	Campuran fisik	<i>Co-process</i>	Campuran fisik
Atenolol- $\beta$ -siklodekstrin	133,41	133,41	133,41	133,41
Superdisintegran	$30 \left[ \frac{\text{CPV } 15}{\text{SSG } 15} \right]$	$30 \left[ \frac{\text{CPV } 15}{\text{SSG } 15} \right]$	$30 \left[ \frac{\text{CPV } 10}{\text{SSG } 20} \right]$	$30 \left[ \frac{\text{CPV } 10}{\text{SSG } 20} \right]$
Magnesium Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5
Aspartam	9	9	9	9
<i>Mint Flavour</i>	3	3	3	3
Aerosil	1,5	1,5	1,5	1,5
Manitol DC	23,718	23,718	23,718	23,718
Avicel PH 102	94,872	94,872	94,872	94,872
Talk	3	3	3	3
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>

Keterangan: CPV (*Crospovidone*); SSG (*Sodium starch glycolate*)

ukuran 0,22  $\mu\text{m}$  [9].

### 2.7. Uji dispersi orally disintegrating tablet in vitro

Pada cawan petri, dimasukkan 10 ml larutan dapar phospat dengan pH 6,8, 1 buah *orally disintegrating tablet* dimasukkan ke dalam larutan dapar tersebut dan diukur waktu dispersinya [4, 5].

### 2.8. Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Tablet dari masing-masing formula

dimasukkan ke dalam cawan petri yang telah dilapisi kertas saring dan dimasukkan 10 ml air yang telah diberi *Metilen Blue*. Waktu pembasahan dihitung sejak ODT dimasukkan sampai air membasahi seluruh permukaan ODT. Rasio penyerapan air, dihitung dengan volume pengurangan air dibanding awalnya [4, 5].

## 3. Hasil

Hasil penelitian berupa data DSC dan XRD dari *co-process* superdisintegran *crospovidone-*

*sodium starch glycolate* dan campuran fisiknya dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2. Sementara itu, parameter fisik seperti kekerasan, *orally disintegrating tablet* atenolol, friabilitas, abrasi, waktu hancur, waktu dispersi, waktu pembasahan, rasio penyerapan air dianalisis secara deskripsi inferensial serta dibandingkan dengan Farmakope Indonesia V.

### **3.1. Karakterisasi superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate***

Karakterisasi superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* menggunakan DSC terlihat profil kurvanya berbeda dengan profil tunggal *crospovidone sodium starch glycolate* serta campuran fisiknya; terdapat pergeseran titik leleh menjadi C, demikian juga dengan XRD terdapat perbedaan profil, terdapat penurunan intensitas dan perubahan profil (gambar 1 dan 2).

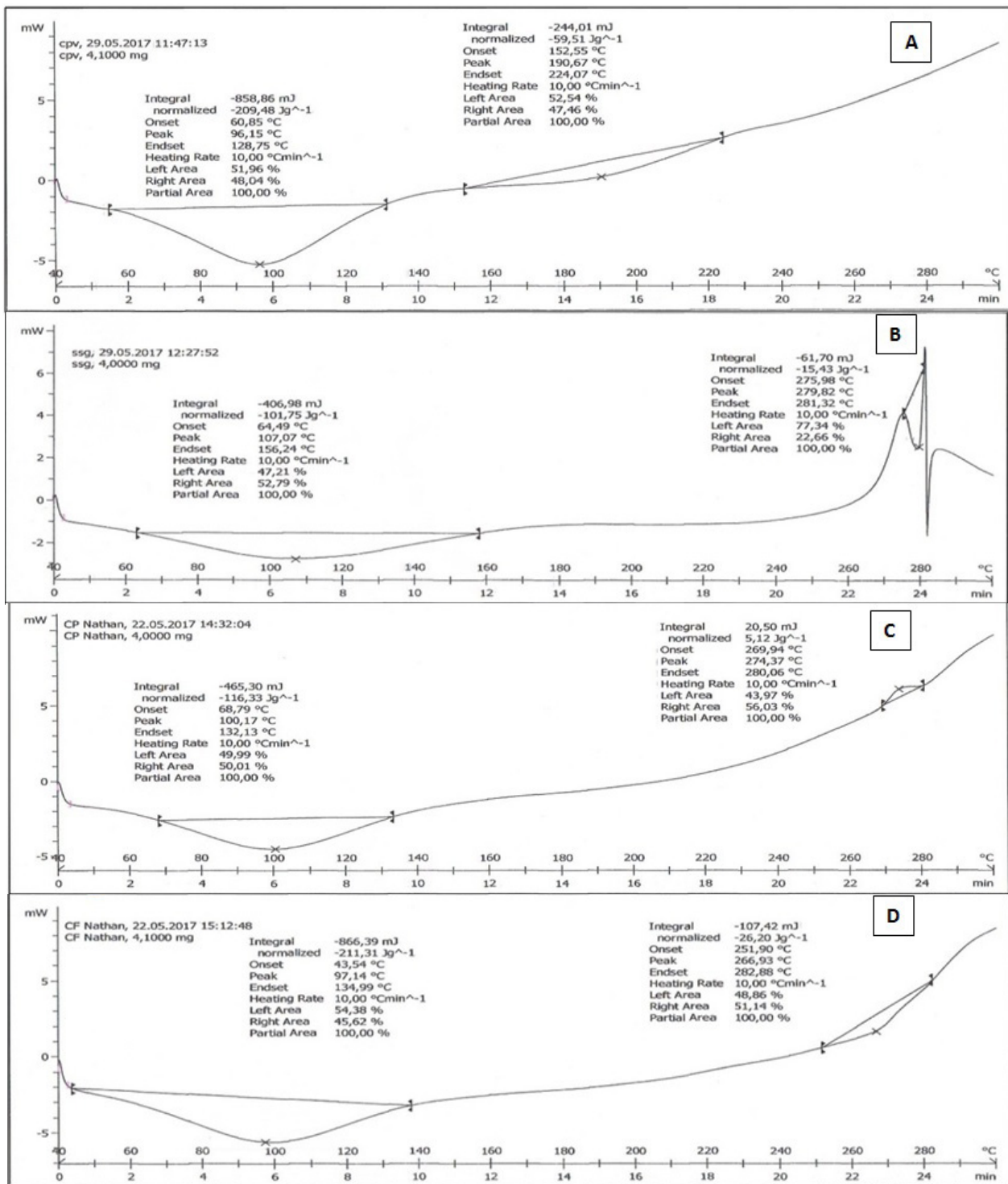
### **3.2. Hasil organoleptis, kandungan, dan karakteristik fisika *orally disintegrating tablet***

Parameter farmasetik tablet *orally disintegrating* yang meliputi kekuatan, kekerasan, friabilitas, abrasi, waktu hancur, waktu pembasahan, waktu dispersi, rasio penyerapan air dapat dilihat pada tabel 2. Analisis anova waktu hancur, waktu dispersi, waktu pembasahan dan rasio penyerapan air, menunjukkan perbedaan bermakna antara superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* dan campuran fisis.

## **4. Pembahasan**

Hasil penelitian *orally disintegrating tablet* atenolol menggunakan superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* ditinjau dari persyaratan fisika tablet telah memenuhi syarat demikian juga untuk campuran fisiknya. Waktu hancur lebih cepat kurang dari 3 menit, paling cepat 27,24 detik pada formula

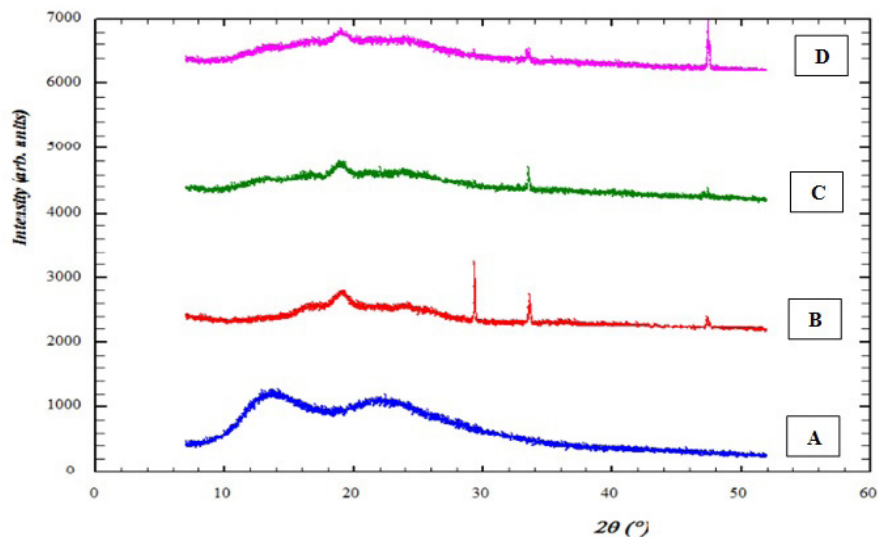
*co-process* (1:1) dan paling lama 48,64 detik *co-process* (1:2); untuk campuran fisiknya semuanya lebih panjang dari *co-process* nya. Waktu dispersi, waktu pembasahan *orally disintegrating tablet* paling cepat *co-process* berturut-turut 47,44 detik dan 53,53 detik, hal tersebut linier untuk ketiga parameter *orally disintegrating tablet*. Kecepatan waktu hancur meningkat pada perbandingan 1:1 antara *co-process* dengan campuran fisis sebesar 44%. Dengan melihat ketiga parameter tersebut *orally disintegrating tablet* yang dihasilkan memenuhi persyaratan, yaitu bisa diprediksi apabila dimasukkan ke rongga mulut sangat cepat hancur dan mudah untuk ditelan dalam hal ini sangat mudah diterima oleh penderita geriatrik [8, 10]. *Orally disintegrating tablet* atenolol pada *co-process* perbandingan (1:1) mempunyai 2 keunggulan yaitu, waktu hancur yang cepat dan diharapkan disolusi atenolol cepat dengan atenolol dibuat kompleks inklusi atenolol- $\beta$ -siklodekstrin [11, 3]. Stabilitas *co-process* perlu diteliti stabilitas fisiknya. Hal ini disebabkan stabilitas *co-process* akan mempengaruhi mekanisme hancurnya tablet dan kemungkinan berdampak pada waktu hancur yang lebih panjang. Waktu pembasahan lebih cepat *co-process* dibandingkan campuran fisis meningkat 49,67%, hal tersebut kemungkinan karena terjadinya sinergisme terbentuknya *co-process* kapilarisasi dan penyerapan air secara bersamaan [7, 12]. Waktu pembasahan yang lebih cepat, diikuti waktu dispersi dan hancur lebih cepat pada *co-process* dari pada campuran fisis, maka terlihat rasio penyerapan air menurun 25,81% berarti membutuhkan air lebih sedikit pada *co-process* untuk hancur. Analisis statistik t-test antara *co-process* dengan campuran fisiknya menunjukkan ada perbedaan bermakna antar kedua formula *co-process* dan campuran fisis pada parameter waktu hancur, waktu dispersi, waktu pembasahan dan rasio penyerapan air. *Co-process* superdisintegran *crospovidone-sodium starch glycolate* dengan perbandingan 1:1 mempunyai waktu hancur lebih cepat pada sediaan *orally disintegrating tablet*. *Co-process*



**Gambar 1.** Hasil pengamatan analisis termal dengan DSC. A: *crospovidone*, B: *sodium starch glycolate*, C: *co-process superdisintegrant crospovidone-sodium starch glycolate (1:1)*, D: Campuran fisik *crospovidone-sodium starch glycolate (1:1)*

*crospovidone-sodium starch glycolate* dengan perbandingan (1:1) dapat diterapkan untuk obat-obat baik yang biasa digunakan untuk orang tua dan anak-anak. Salah satu parameter yang harus diperhatikan oleh sediaan tersebut adalah dapat

diterimanya dari sudut rasa, bau dan besarnya sediaan. Selain digunakan untuk formulasi *orally disintegrating tablet*, *co-process superdisintegrant* juga bisa dipergunakan dalam formulasi sediaan tablet konvensional, dengan waktu hancur yang



**Gambar 2.** Hasil pengamatan aspek kristalografi dengan *powder X-ray diffraction* (XRD) pada 5-50°. A: *crospovidone*, B: *sodium starch glycolate*, C: *co-process superdisintegran crospovidone-sodium starch glycolate* (1:1), D: campuran fisik *crospovidone-sodium starch glycolate* (1:1)

**Tabel 2.** Rekapitulasi evaluasi pos kompresi *orally disintegrating tablet* atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* (1:1) dan rekapitulasi hasil uji pos-kompresi sediaan ODT atenolol- $\beta$ -siklodekstrin dengan superdisintegran *crospovidon-sodium starch glycolate* (1:2)

Parameter	Spesifikasi		Hasil			
			F1	F2	F3	F4
Organoleptis	Bentuk	Bulat	Tablet (Lingkaran)	Tablet (Lingkaran)	Bulat	Bulat
	Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Mint dan manis	Mint dan manis	Mint dan manis	Mint dan manis	Mint dan manis
Penetapan kadar (%)	90-110		82,97 ± 0,34	80,6 ± 0,06	73,65	73,55
Keseragaman ukuran (D/T)	≤ 3,00		2,94 ± 0,11	2,99 ± 0,08	-	-
Kekerasan (kg)	2,00-4,00		3,81 ± 0,23	2,52 ± 0,34	2,4 ± 0,61	3,9 ± 0,74
Waktu hancur (detik)	< 60		27,24 ± 0,99	48,64 ± 1,23	48,5 ± 1,64	58,67 ± 1,75
Waktu dispersi (detik)	-		47,44 ± 2,49	85,35 ± 2,77	49,7 ± 1,8	88,8 ± 2,1
Friabilitas (%)	≤ 1		0,196 ± 0,004	0,185 ± 0,006	0,047	0,0075
Abrasi (%)	≤ 1		0,178 ± 0,001	0,523 ± 0,036	0,21	0,071
Waktu pembasahan (detik)	-		53,53 ± 2,26	86,48 ± 2,62	56,67 ± 2,50	146,33 ± 3,72
Rasio penyerapan air (%)	-		89,65 ± 0,03	120,84 ± 0,04	164,25 ± 1,92	81,90 ± 1,4

Keterangan:

- F1 : Formula tablet *Orally Disintegrating Tablet* dengan *co-process* superdisintegran *Crospovidone* dan *Sodium starch glycolate* (1:1)
- F2 : Formula tablet *Orally Disintegrating Tablet* dengan campuran fisik superdisintegran *Crospovidone* dan *Sodium starch glycolate* (1:1)
- F3 : Formula tablet *Orally Disintegrating Tablet* dengan *co-process* superdisintegran *Crospovidone* dan *Sodium starch glycolate* (1:2)
- F4 : Formula tablet *Orally Disintegrating Tablet* dengan campuran fisik superdisintegran *Crospovidone* dan *Sodium starch glycolate* (1:2)

cepat hanya kurang lebih 27 detik, sehingga diharapkan disolusi meningkat.

## 5. Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan pengembangan formula *orally disintegrating tablet* atenolol- $\beta$ -siklodektrin dengan superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* didapatkan hasil bahwa ODT atenolol- $\beta$ -siklodektrin dengan superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* mempunyai waktu hancur, waktu dispersi, waktu pembasahan lebih cepat dari campuran fisisnya. *Orally disintegrating tablet* atenolol- $\beta$ -siklodektrin dengan superdisintegran *co-process crospovidone-sodium starch glycolate* (1:1) mempunyai karakteristik fisika yang paling optimal.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kemenristek DIKTI dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya atas pendanaan penelitian ini dalam skema penelitian produk terapan tahun 2017 dengan nomor 24/SP-Lit/LPPM-01/Dikti/FF/V/2017.

## Daftar pustaka

1. Sweetman. Martindale the complete drug reference 36th edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
2. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Yasir M, Khan A, Sharma R, Gupta N. Orally Disintegrating Tablets: Formulation, preparation, techniques, and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011;2:35-45.
3. Aulton M, Summers M. Tablet and compaction in : *Pharmaceutics the science of dosage form design*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2013
4. Kumare MM, Marathe RP, Kawade RM, Ghante MH, Shendarkar RR. Design of Fast Dissolving Tablet of Atenolol Using Novel Co-Processed Superdisintegrant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013;6(3):81-5.
5. Chandrasekhar P, Shahid M, Niranjana B. Formulation and evaluation of oral dispersible tablets of antihypertensive drug atenolol. *International Journal of Pharmacy*. 2013;3(2): 79-84.
6. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: orally disintegrating tablets. New Hampshire: Division of drug information food and drug administration; 2008.
7. Hahm HA, Augsburg LL. Orally disintegrating tablets and related tablet formulations: In *pharmaceutical dosage forms tablets*. New York: Informa Healthcare; 2008.
8. Camarco W and Druffner A. Selecting superdisintegrant for orally disintegrating tablet formulation. *Pharmaceutical Technology*. 2006;5:1-5.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Formularium nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
10. Racmawati AN, Wahyono, Sulaiman TN. Optimization formula dispersible tablets of guajava leaf extract (*Psidium guajava* L.) with combination disintegrants of croscarmellose sodium and sodium starch glycolate. *Traditional Medicine Journal*. 2015;20(1):43-50.
11. Sinko PJ. *Martindale Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.
12. Karthikeyan M, Karthikraja M, Rooswelt C, Lokesh D, Venkateswari Y, Naresh Y. Formulation and evaluation of oral dispersible tablets of atenolol using superdisintegran. *International journal of biological*. 2013;3(1):663-71.